

Paraneoplastik Kas ve Nöromusküler Kavşak Hastalıkları

Filiz Koç*, Deniz Yerdelen**

* Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

** Uzm. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Bölümü, Adana

E-mail: zaferkoc@superonline.com

ÖZET

Güçsüzlük, duyu kaybı ve paresteziler sık görülen nonspesifik semptomlardır, ancak habaset (malignancy) ile ilişkili paraneoplastik hastalıklar olarak tanımlanan nörolojik hastalıklar için belirleyici olabilir. Paraneoplastik sendromlar metastazdan bağımsız olarak kanserin uzak etkileridir. Ateş, enfeksiyon ve metabolik anormallikler gibi nonspesifik sistemik bulgular eşlik edebilir. Ayrıca, neoplazmin uzak etkisi olarak birçok spesifik nörolojik bozukluk tanımlanmıştır. Bu klinik bulguların tanınması henüz ortaya çıkmamış habasetin bulgusu olabileceğinden önemlidir. Nörolojik paraneoplastik hastalıklar habaset tanısı konulmadan yıllar önce ortaya çıkabilir.

Bu derlemede ender görülen paraneoplastik kas ve nöromusküler hastalıklara okuyucunun dikkati çekilmek istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: paraneoplastik sendrom, musküler ve nöromusküler kavşak hastalıkları, klinik bulgular.

ABSTRACT

Paraneoplastic Muscle and Neuromuscular Junction Diseases.

Weakness, sensory loss, and paresthesias are common nonspecific symptoms, but can be important indicators of neurologic disorders associated with malignancy, referred to as paraneoplastic disorders. Paraneoplastic syndromes are defined as clinical syndromes involving nonmetastatic systemic effects that accompany malignant disease. In a broad sense, these syndromes are collections of symptoms that result from substances produced by the tumor, and they occur remotely from the tumor itself. Loosely defined, these may include nonspecific systemic effects such as fever, infections, metabolic abnormalities, and so forth. Additionally, several specific neurological disorders are recognized as the remote effects of a neoplasm. Recognition of these conditions is important because they may be the presenting feature of an occult malignancy. Currently, the mechanisms of how cancers affect distant sites are not understood precisely. Neurologic paraneoplastic syndromes are believed to occur when cancer-fighting antibodies or white blood cells known as T cells mistakenly attack normal cells in the nervous system. When a tumor arises, the body may produce antibodies to fight it by binding to and destroying tumor cells. Unfortunately, in some cases, these antibodies cross-react with normal tissues and destroy them, which may stimulate the onset of paraneoplastic disorders. However, not all paraneoplastic syndromes are associated with these antibodies. These disorders typically affect middle-aged to older persons and are most common in persons with lung, ovarian, lymphatic, or breast cancer.

Neurologic symptoms generally develop over a period of days to weeks and usually occur prior to tumor detection, which can complicate diagnosis. These symptoms may include difficulty in walking and/or swallowing, loss of muscle tone, loss of fine motor coordination, slurred speech, memory loss, vision problems, sleep disturbances, dementia, seizures, sensory loss in the limbs, and vertigo.

In this review, it is aimed to draw attention of the reader to the rarely seen paraneoplastic muscle and neuromuscular junction diseases.

Keywords: paraneoplastic syndrome, muscular and neuromuscular junction diseases, clinical findings.

GİRİŞ

Bu derlemede karsinomla ilişkili nöromusküler kavşak hastalıkları ve miyopatiler gözden geçirilmiş, genel ve klinik özellikleri özetlenmeye çalışılmıştır. Bunlar

- I. Lambert Eaton Miyastenik Sendrom (LEMS)
- II. Enflamatuar miyopatiler
 - a. Dermatomyozit
 - b. Polimiyozit

- c. İnklüzyon body miyozit
- III. Rippling kas sendromu
- IV. Morvan Sendromu
- V. Skleromiksödem
- VI. Amiloid miyopati
- VII. Nekrotizan miyopati
- VIII. Piposapı kapillerli nekrotizan miyopati (boru şeklinde kapillerler ve nekrotizan miyopati)
- VIII. Tip 2 kas lifi atrofi
- IX. Dekorin miyopatisi

I. LAMBERT-EATON MİYASTENİK

SENDROM (LEMS)

LEMS, ender görülen kas sinir kavşağı hastalıklarından biridir. 1953 yılında Anderson 47 yaşındaki bir erkek hastada kas sinir kavşağında anormallik olduğunu rapor etmiştir (Anderson ve ark. 1953). 1966 yılında Lambert, Eaton ve Rooke 6 olguda bu hastalığın klinik ve elektrofizyolojik özelliklerini tanımlamışlardır (Lambert 1966). İki yıl sonra da LEMS'li bir olgudan alınan kas örneğinde motor sinir terminalinden salıverilen asetilkolin miktarında azalma olduğu gösterilmiştir. Zaman geçtikçe elde edilen klinik gözlemler bu hastalığın otoimmün zeminde geliştiğini göstermiş, 1981 yılında Lang, LEMS immünglobulin G enjekte ettiği normâl sıçanlarda hastalığın geliştiğini bildirmiştir (Lang ve ark. 1981). 1989 yılında presinaptik sinir ucunda, kalsiyum kanallarına karşı spesifik IgG tipi antikorların mevcut olduğu, bu antikorların aksiyon potansiyeli sonucu sinir ucuna kalsiyum girişini bloke ederek asetil kolin (ACh) salıverilmesini azalttığı saptanmıştır. Eskiden prevalansı 1/100.000 olup erkeklerde daha sık görülen bu hastalık kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir (Wirtz ve ark. 2003). Bulgular genellikle 40 yaşından sonra başlar. Yapılan bir çalışmada başlangıç yaşının 17-80 arasında değiştiği ve ortalama başlangıç yaşının 62 olduğu bildirilmiştir (Motomura 1999). Literatürde 17 yaşından küçük LEMS'li olgular da bildirilmiştir (Hoffman ve ark. 2003). Klinik bulgular güçsüzlük, derin tendon refleplerinde azalma ve otonomik fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Güçsüzlük LEMS'in ana bulgusu olup, proksimal kas grupları distalden, alt ekstremiteler üst ekstremitelerden daha çok etkilenir. Olguların yaklaşık %82'sinde bacaklarda kalça ve uyluk kaslarından başlayan subakut gelişen güçsüzlük yakınması ile başlar. Kasın ilk kontraksiyonu zayıfken hareket tekrarlandıkça ikinci kontraksiyondan itibaren kasın geçici olarak kuvvetlenip (fasilitasyon), sonra yine zayıflaması güçsüzlüğün özelliğidir. Muayenede hafif güçsüzlük saptanmasına karşın olgunun güçsüzlük ile orantılı olmayan derecede yürüme güçlüğü olduğu dikkati çeker. Güçsüz kas ağrılı ve hassas olabilir.

Orofaringeal ve oküler kaslar olguların yaklaşık 1/4'ünde etkilenir ve bu bulgular miyastenia gravisdeki (MG) kadar ağır değildir. Hastalığın belli başlı otonomik belirtileri ağız kuruluğu, empotans, hipohidrozis, mesâne ve bağırsak disfonksiyonlarıdır. Distal simetrik duyuşal nöropati görülebilir (Wirtz ve ark. 2003).

Olguların yarısından fazlasında karsinoma saptanır. Karsinomanın eşlik ettiği LEMS daha çok ileri yaşlarda ortalama olarak 58 yaşından sonra ortaya çıkar. Bunlar genellikle sigara içen olgular olup kanserlerin üçte ikisini küçük hücreli akciğer karsinomu oluşturur. Ayrıca retikülüm hücreli sarkom, T hücreli lösemi, lenfoma, Castlemann hastalığı gibi lenfoproliferatif hastalıklar yanı sıra küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, prostat, merkel hücreli karsinoma ve timoma eşlik edebilir. Akciğer karsinomu olan olgularda prognoz kötüdür ve erken dönemde solunum yetmezliği gelişebilir (Zambelis ve ark. 2004). Karsinom tesbit edilemeyen olgularda diyabetes insipidus, tiroidit gibi diğer otoimmün hastalıklar görülebilir.

Tanıda en yararlı laboratuvar incelemesi EMG'dir. İstirahât hâlinde bileşik kas aksiyon potansiyellerinin (BKAP) amplitüdü düşük olup yüksek frekanslı (>10 Hz) ardışık sinir uyarımından veya kasın istemli kontraksiyonundan sonra elde edilen BKAP amplitüdünün istirahat hâlindekine iki veya daha çok katı olduğu görülür. Bu olay fasilitasyon olarak adlandırılır ve elektrofizyolojik yöntemle ardışık olarak verilen stimuluslar veya yinelenen kas kontraksiyonlarını takiben kalsiyumun sinir terminali dışına çıkması önlenir ve bu olay daha çok ACh salgılanmasını sağlayarak nöromüsküler geçişi düzeltir. Tek lif EMG ile artmış "jitter" görülebilir.

Olguların serumunda voltaja bağlı P/Q veya N tipi kalsiyum kanallarına karşı antikorlar saptanabilir (Wirtz ve ark. 2005). Hipergammaglobulinemisi, kronik karaciğer hastalığı ve enfeksiyonu olan olgularda yalancı pozitif sonuç elde edilebileceği unutulmamalıdır. Kalsiyum kanalları dışında sıklık sırasına göre glutamik asit dekarboksilaz, tiroid, parietal hücre, Hu ve kas nikotinik AChR'lerine karşı da otoantikorlar saptanabilir. Tanı konulduktan sonra olgu karsinoma özellikle de akciğer kanseri yönünden incelenmelidir. Karsinom LEMS tanısı ile eş zamanlı saptanamayabilir. LEMS tanısı konulduktan 2-5 yıl sonra saptanabilir. Bu nedenle LEMS tanılı olgularda takip periyodunda hiç olmazsa yılda bir kere akciğer bilgisayarlı tomografisi yapmak gerekir.

Tedavide eğer tümör saptanmışsa buna yönelik tedavi uygulanmalıdır. Ayrıca tedavide potasyum kanal inhibitörü olan 3,4 diaminopiridin, piridostigmin, bromid, guanidin hidroklorid yanı sıra steroid ve azotioprin gibi immünosüpresif ilaçlar kullanılabilir. Kısa vadede plazmaferez veya İV İg yararlı olabilir.

Tablo 1: Enflamatuvar Miyopatilerin Tanı Kriterleri (Lang ve ark. 1981)

Kriterler	*PM		**DM		Amiyopatik DM
	Kesin	Muhtemel	Kesin	Muhtemel	Kesin
Miyopatik kas güçsüzlüğü	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır
Kas enzimleri	Yüksek (normâlin 50 katı)	Yüksek (normâlin 50 katı)	Yüksek (normâlin 50 katı) veya normâl	Yüksek	Yüksek (normâlin 10 katı) veya normâl
Kas biyopsisi bulguları	Primer enflamasyon ile CD8/MHC-1 kompleksi ve vakuol yokluğu	MHC-1I ekspresyonu var ancak CD8-pozitif enfiltratlar veya vakuoller yok	Perifasiküler, perimizyal veya perivasküler enfiltratlar; perifasiküler atrofi	Perifasiküler, perimizyal veya perivasküler enfiltratlar; perifasiküler atrofi	DM için non-spesifik veya diagnostik (subklinik miyopati)
Rash veya kalsinozis	Yok	Yok	Var	Saptanmış	Var

*PM: polimiyozit **DM: Dermatomyozit

II. ENFLAMATUAR MİYOPATİLER

Enflamatuvar miyopatiler (EM), heterojen bir grup oluşturan iskelet kasının subakut, kronik veya akut edinilmiş hastalıklarındandır. Bu hastalıkların ortak özelliği ortadan şiddetliye kadar değişen kas güçsüzlüğü ve kasta enflamasyona âit bulgulardır. Klinik, dermografik, histolojik ve immünopatolojik kriterlere göre enflamatuvar miyopatiler polimiyozit (PM), dermatomyozit (DM) ve sporadik inklüzyon-body miyoziti (IBM) olarak 3 ana ve farklı gruba ayrılır (Tablo 1) (Dalakas ve ark. 2003).

a. Dermatomyozit

Dermatomyozit (DM), her yaşta ve her iki cinsde görülür. Fakat 6-14 yaş ve 45 yaş üstünde görülme oranı daha fazladır. Bunlar sırasıyla çocukluk çağı DM ve erişkin DM olarak adlandırılır. DM, karakteristik cilt bulgularının eşlik ettiği idiyopatik enflamatuvar bir hastalıktır. Kas güçsüzlüğü raşlardan önce görülebilir. Cilt bulguları, göz kapakları üzerinde ödemle birlikte heliotrop döküntü (mavi-mor renk değişikliği) ve yüz, boyun ve göğsün ön bölümünde (birçok hastada V işareti şeklinde) yâhut sırtta ve omuzlarda (şal işareti), diz, dirsek ve malleollarda eritematöz döküntü ile prezente olur. Güneşe mâruzîyet ile döküntü şiddetlenir ve bâzı olgularda kaşıntılıdır. Bu olgularda görülen elde metakarpofalangiyal ve interfalangiyal eklemlerde belirgin, yüksek plâklar şeklinde eritematöz ve pullanmış lezyonlara Gottron papülleri adı verilir. SLE'den farklı olarak bu döküntüler falanksları kaplamaz (Callen 2000, Dalakas 1991, Plotz ve ark. 1989). Ayrıca irregüler, kalınlaşmış ve bozulmuş kutikille birlikte parmak tırnaklarının tabanındaki dilate kapiller looplar görülebilir. Parmakların lateral ve palmar alanları çatlak, "kirli" horizontal çizgilerle "mekanik

elleri" andıran kaba bir görünüm alabilir. Klinik tabloya sıklıkla akciğer ve ösefagus nâdiren de kalb tutulumu eşlik edebilir.

Bâzen güçsüzlüğüm klinik tabloya eşlik etmediği, yalnızca deri bulgularının görüldüğü tablo miyozit veya amiyopatik DM olarak adlandırılabilir (Sontheimer 2002). Amiyopatik DM'de klinik ve elektrofizyolojik olarak kas tutulumu olmamasına rağmen kas manyetik rezonans incelemesinde, ultrasonografi ve biyopsisinde kas tutulumu görülebilir. Biyopside perimisial ve perivasküler enflamasyonla birlikte subklinik kas tutulumu görülür (Otero ve ark. 1992).

DM'in İmmünopatolojisi

DM'de primer antijenik hedef endomizyal kapillerlerin endotelyumudur. Endotelyal hücrelere karşı yönelen olası antikörler kompleman C3'ü aktive ettiğinde hastalık başlar. Aktive C3, C3b, C3bNEO ve C4b fragmanlarının ve kompleman yolağının litik komponenti olan C5-9 membranolitik atak kompleksinin (MAC) oluşumuna neden olur (Emslie-Smith ve Engel 1990, Kissel ve ark. 1991, Kissel ve ark. 1986). MAC, C3b ve C4b erken dönemde hastaların serumlarında tesbit edilir ve kasta enflamatuvar veya yapısal değişiklikler görülmeden önce kapillerlerde depolanır (Emslie-Smith ve Engel 1990, Kissel ve ark. 1991, Kissel ve ark. 1986). Bu, kompleman depozitleri endotelyal hücrelerin şişmesini, vakuolizasyonu, kapiller nekrozunu, perivasküler enflamasyonu, iskemiye ve kas liflerinin tahribatını endükler (Dalakas 1991, Dalakas 2002, Dalakas 1995). Distalde belirgin olan karakteristik perivasküler atrofi endovasküler hipoperfüzyonu yansıtır. Sonuçta her kas lifinde kapiller sayısında belirgin azalma ile geri kalan kapillerlerin lümeninde kom-

pansetuar dilatasyon meydana gelir (Dalakas 1995, Dalakas 2002). Kompleman aktivasyonu ile ilişkili sitokinler ve kemokinler salıverilir; endotelial hücreler üzerinde vasküler-hücre addezyon moleküllerini (VCAM-1) ve intersellüler addezyon moleküllerini (ICAM-1) uyarak aktive T hücrelerinin perimizyal ve endomizyal aralığa çıkışını kolaylaştırır (Lundberg ve ark. 1995, De Bleeker ve ark. 2002). T hücreleri ve makrofajlar integrinler (çok geç aktivasyon antijeni 4 ve lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen 1) aracılığıyla addezyon moleküllerine bağlanır ve endotelial hücre duvarından kas içine girer. Burada rol oynayan başlıca lenfositler hümmoral aracılı olayla uyumlu B hücreleri ve CD4-pozitif T hücreleridir (Dalakas 1991, Emslie-Smith ve ark. 1990, Dalakas 1995). CD+8 lenfositleri çok geri plândadır. Genetik olarak yatkın çocukların kaslarında gen ekspresyon profilinde virüs aracılı disregülasyon anlamına gelen interferonla indüklenen genler görülür. Böyle düşünülmesine karşın belirli bir virüs gösterilememiştir.

DM'in klinik tanısı serum kas enzim düzeyi, elektromiyografi ve kas biyopsisi ile konulur. Kreatin kinaz (CK) normâlin 50 katına kadar artabilir. Aspartat ve alanin aminotransferaz, laktat dehidrogenaz ve aldolaz düzeyleri de artmıştır. CK düzeyi genellikle hastalığın aktivitesi ile paralellik gösterir fakat aktif DM'li bazı hastalarda normâl olabilir.

İğne EMG'sinde fibrilasyon, kompleks repetitif deşarjlar ve pozitif keskin dalgalardan oluşan spontan aktivitede artma görülür. Volanter motor uniteler küçük amplitüdü, kısa süreli, polifaziktir (Barkaus ve ark. 1990, Uncini ve ark. 1990). Hastalığa özgü olmasa da, bu bulgular aktif miyopatiyi doğrulamak için gereklidir. Spontan aktivitenin varlığı aktif hastalığı steroidle endüklenen miyopatiden (eğer her ikisi bir arada değilse) ayırt etmede yardımcı olabilir (Dalakas 1991).

Kas biyopsisi tanıyı koymada önemlidir (Dalakas 1991, Dalakas 2002, Mastaglia, Philips 2002, Hilton-Jones 2001). DM'de enflamasyon başlıca perivasküler veya interfasiküler septada ve fasiküllerin içinde olmaktan çok çevresindedir (Mastaglia ve Philips 2002, Hilton-Jones 2001). İntramusküler kan damarlarında özellikle çocuklarda endotelial hiperplazi ve tubuloretiküler profil, fibrin trombüsü ve kapiller alanın daralması ile sonuçlanan kapillerlerin obliterasyonu görülür (Emslie-Smith, Engel 1990, Dalakas 2002, Carpenter ve ark. 1976). Kas liflerinde, genellikle gruplar halinde mikroenfarktlar, bir kas fasikülünün bir kısmını veya fasikülün çevresini içeren ve perivasküler atrofi ile sonuçlanan fagositoz ve nekroz ortaya çıkar.

Fasiküllerin periferinde 2-10 katlı atrofik lif tabakası ile karakterize bu atrofi, enflamasyon yokluğunda bile DM için tanısaldır (Dalakas 1991, Dalakas 2002). Cilt lezyonlarında, dermiste perivasküler enflamasyonla birlikte CD4-pozitif hücreler görülür; kronik dönemlerde süperfisyal kapillerlerde dilatasyon ortaya çıkar. Cilt biyopsisinde histopatolojik bulgular, DM'i diğer papülloskuamöz hastalıklardan ayırır, ancak kutanöz lupusdan ayıramaz (Callen 2000).

Tüm enflamatuar miyopatilerin özellikle ileri yaşta habis (malign) hastalıklarla birlikte olma olasılığı olsa da DM'de kanser sıklığı belirgin artmıştır (Sigurgeirsson ve ark. 1992). Over, akciğer, mide, kolon-rektum, pankreas kanseri ile non-Hodgkin lenfoma sık olarak DM tanısı öncesi ve sonrası saptanabilir. Ayrıca diğer habis hastalıklarla da ilişkili olarak ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. DM bulgularının ilişkili kanser tedavisi sonrası düzelmesi ve malign hastalığın relapsı ile kas güçsüzlüğünün artması da paraneoplastik orijine işaret etmektedir (Hill ve ark. 2001). Habis hastalıkla ilişkili DM'in klinik özelliklerinde de farklılık var gibi görünmektedir. Kanser ilişkili DM'li olgularda CK değerleri normâl olup dijital arter biyopsisinde vaskülit destekleyen bulgulara rastlanabilir. Ayrıca miyozit-spesifik otoantikorların bulunması kanseri olmayanlara göre ender olarak görülür. Habis hastalığın sadece DM'li yaşlı olgularda geliştiğine dair genel kanı doğru olmayıp 45 yaş veya daha genç DM'li olgularda da artmış karsinoma riski saptanmıştır (Hill 2001). Amiyopatik DM'li olgularda da karsinoma birlikteliği rapor edilmiştir (Goyal, Noursari 1999).

b. Polimyozi (PM)

PM, haftalar-aylar boyunca ilerleyen, genellikle yetişkinleri, nâdiren çocukları etkileyen ve proksimal kasların güçsüzlüğü ile prezente olan bir subakut miyopatidir. Güçsüzlük haftalar aylar içinde ilerler, fasial ve göz kaslarını tutmaz. Merdiven çıkmada, oturup kalkmada, bir şey taşımada ve saç taramada güçlük karakterizedir. Klinik bulgular 18 ve üzerinde genellikle 20-40 yaşlar arasında başlar. Döküntünün erken tanınmasına olanak sağladığı DM'nin aksine, PM'in gerçek başlangıç zamanı kolayca tanınmaz (Dalakas 1991, Dalakas 1997). Tek bir klinik antite olarak ele alındığında PM, nâdir rastlanan fakat sıklıkla yanlış tanınan bir hastalıktır. PM diğer birçok miyopatiyi taklit edebilir. PM, olarak yanlış tanınan en sık miyopati İBM'dir; PM olarak tanınan ve tedaviye yanıt alınamamış birçok olgunun retrospektif değerlendirilmesinde olguların İBM olduğu kanısına varılmıştır.

(Dalakas 1991, Scul, Dalakas 1993). Özellikle 50 yaş üzeri erkeklerde, PM benzeri hastalık aksi ispatlanana kadar İBM olarak kabul edilmelidir. PM olarak yanlış tanıyan diğer hastalıklar toksik ve endokrin miyopati-ler, bazı distrofi grupları ve sıklıkla geç çocukluk ça-ğında başlayan bazı yavaş progresif miyopatilerdir.

PM'in İmmünopatogenezi

PM'de CD8+ hücreler Major histokompatibilite-1 (MHC-1) antijenini eksprese eden kas liflerini invaze eder (19). PM'de, DM'den farklı olarak spesifik T-hücre-reseptör (TCR) ailelerinin bazı CD8+ hücreleri hem dolaşım hem de kas içinde dağılmıştır (Dalakas 2001). Kas lifleri normâlde MHC class I ve II antijenlerini eksprese etmez. Ancak PM'de MHC class I ve bâzen MHC II'nin yoğun ekspresyonu inflamasyondan uzak alanlarda bile görülür.

PM veya DM'li hastaların kaslarında sinyal trans-düksiyonunun yoğun ekspresyonu ve transdüser tip I'in aktivasyonu sitokinlerin upregülasyonuna işaret etmektedir. İnterlökin 1, 2, 6 ve 10, tümör nekroz fak-tör α , interferon γ ve tranforme edici büyüme faktörü β gibi birçok sitokin ve bunların mRNA'ları PM'de art-mıştır (Lundberg ve ark. 1995, De Bleecker ve ark. 2002, Dalakas 1998). İnterferon γ ve interlökin 1b'in miyositotoksik etkileri olabilir, tranforme edici büyü-me faktörü β gibi diğerlerinin ise kronik enflamasyon ve fibrozise katkıları bulunabilir. Başarılı immünotera-pi sonrası sitokinlerde azalma, enflamasyon ve fibro-zisde gerileme geliştiği gösterilmiştir. İnterlökin 8 (CXCL8), RANTES (CCL9), MCP-1 (CCL2), Mig (CXCL9) ve IP-10 (CXCL10)'i içeren küçük sitokinlerin bir grubu olan kemokinler de endomisyal enflamatu-ar hücreler, ekstraselüler matriks ve kas liflerinde yo-ğun olarak eksprese edilir ve aktive T hücrelerinin ka-sa geçişini kolaylaştırabilir veya doku fibrozisini baş-latabilir. Lenfositlerin ekstraselüler matriksten geçişini başlatan matriks metalloproteinazları MMP-2 ve MMP-9 da kas lifleri ve otoinvazif CD8-pozitif hücre-ler üzerinde fazlaca eksprese edilirler (De Bleecker ve ark. 2002, Confalonieri ve ark. 2000, Kieseier ve ark. 2001).

Tanı CK düzeyi, EMG ve kas biyopsisi ile konulur. CK normâlin 50 katına kadar yükselebilir. Aspartat ve alanin aminotransferaz, laktat dehidrogenaz ve aldo-laz düzeyi artmıştır. Kreatin kinaz konsantrasyonu ge-nellikle hastalığın aktivitesi ile paralel olup hastalığın aktif fazında her zaman artmıştır.

İğne EMG'sinde DM'de olduğu gibi fibrilasyon, kompleks repetitif deşarjlar ve pozitif keskin dalga-lardan oluşan spontan aktivitede artma görülür. Vo-

lanter motor uniteler küçük amplitüdlü, kısa süreli ve polifaziktir (Barkhaus ve ark. 1990, Uncini ve ark. 1990).

Kas biyopsisinde endomizyal bölgede multifokal lenfosit enfiltratları sağlıklı kas liflerini çevreler ve in-vaze eder (Dalakas 1991, Dalakas 2002, Mastaglia, Phi-lips 2002). Kronik dönemde bağ dokusu artar ve alka-lin fosfataz ile reaksiyona girebilir (Gold ve ark. 2003). PM'in histolojik tanısındaki hatalardan kaçınmak üç adımla sağlanabilir. İlk olarak primer enflamasyon gösterilmelidir. Bu basamak çok önemlidir çünkü PM'i makrofajların başlıca rol aldığı toksik, nekrotizan veya distrofik miyopatilerden (fasikülöhümal, dist-rofin veya disferlinin eksikliğine bağlı) ayırır (Dalakas 2002). İkinci olarak biyopsi örneği, frozen kesitleri, en-zim histokimyası ve immünohistokimyası için hazır-lanmalıdır. Parafine gömmek İBM'nin yanlış olarak PM şeklinde tanınmasına neden olur çünkü bu red-rimmed granüler materyali eritir ve vaküolize lifler fark edilemez hâle gelir. Ayrıca distrofiler, metabolik miyopatiler ve mitokondriyal miyopatilerin dışlanma-sını sağlayan CD8/MHC-I kompleksi ve sarkolemmal veya enzimatik proteinler en iyi frozen kesitlerde gös-terilir. Üçüncü olarak, tekrar bir kas biyopsisi gereke-bilir. Eğer hasta klinik kriterleri karşılıyor, ancak ilk örnek diagnostik değilse enflamasyon parçalı oldu-ğundan farklı bir kastan örnek alınmalıdır. Bazı olgu-larda enflamatuvar alanları ve dolayısıyla biyopsi yapı-lacak alanı belirlemek için kas manyetik rezonans gö-rüntülemesi (MRG) yararlı olabilir.

Tüm enflamatuvar miyopatilerde olduğu gibi en-derde olsa PM ve karsinom birliktelikleri rapor edil-miştir. Bu olgularda akciğer ve mesane kanserleri ile Hodgkin lenfoma sık görülür (Hill ve ark. 2001, Buch-binder ve ark. 2001). Bu veriler beyazlara âit olup, As-yaıllar'da nazofarengeal karsinom riskinde artış sap-tanmıştır (Peng ve ark. 1995). PM'de tanıdan sonraki ilk bir yıl içinde risk artmakta, daha sonraki yıllar içe-risinde ise bu risk giderek azalmaktadır. Miyozit ve habis hastalık ilişkisini araştıran bir çalışmada PM ta-nısı öncesi kanser tespitinde artış bulunmamış, PM ta-nısı sonrası ise bu riskte artma saptanmıştır.

EM'nin tedavisindeki hedef kas gücünü artırarak günlük yaşam aktivitelerini yürütebilme yeteneğini iyileştirmek ve kas dışı bulguları (döküntü, disfaji, dispne, artralji, ateş) düzeltmektir. (Dalakas 1994). DM, PM'e göre tedaviye daha iyi yanıt verir. Güçsüz-lük düzelirken serum CK düzeyi klinik tabloya pare-lel olarak düşer, ancak tersi her zaman doğru değildir. Örneğim plazmaferez uygulamasında olduğu gibi kuvvette düzelme olmadan serum CK düzeyi düşebi-

lir (Dalakas 1991). Bu etki yanlış olarak “kimyasal iyileşme” olarak yorumlanır ve yaygın alışkanlık olan kas güçsüzlüğü yerine CK düzeyini tedavi etmenin temelini oluşturur. PM ve DM tedavisinde kullanılan ilaçlar aşağıda özetlenmiştir.

Kortikosteroidler

Prednizon ilk basamak ilaçtır, ancak uygulanımı ampiriktir. Üç-dört hafta süresince günlük 80-100 mg ile başlanır ve 10 haftada doz tedrici olarak gün aşırı uygulanıma kadar azaltılır. Bazı hastalar bir dereceye kadar ve bir süre yanıt verse de, bir kısmı steroide dirençli hâle gelir ve immünoşüpresif ilaçların eklenmesi gerekebilir. Kombine tedaviye başlarken steroide yanıt olmasına rağmen komplikasyon gelişmesi relaps gelişmesine engel olamadan yüksek steroid dozu azaltılamaması, 2-3 aylık yüksek doz prednizon tedavisine yanıtızsızlık, hızlı progresif güçsüzlük ve solunum yetmezliğinin gelişmesi dikkate alınmalıdır (Dalakas 1991, Dalakas 1994).

İmmünoşüpresif ilaç seçimi ampirik olup kişisel tecrübe relatif etkililik/güvenilirlik oranına bağlıdır (Dalakas 1991, Dalakas 1994, Oddis 2002). Azatioprin (oral, 2.5-3 mg/kg) 4-6 ay kullanılır. Methotreksat (oral haftalık 25 mg'a kadar) azatioprin'den daha çabuk etkilidir. Nâdir rastlanan bir yan etkisi Jo-1 antikorları ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığından ayırması güç olan pnömonittir. Siklosporin (oral 100-150 mg günde iki kez) çocukluk DM'inde de faydalı olabilir (Heckmatt ve ark. 1989, Grau ve ark. 1994). Mikofenolat mofetil (2 g/gün) iyi tolere edilen ve ümit verici bir ilaç olarak gösterilmektedir (Chaudhry ve ark. 2001).

Diğer Tedaviler

Plazmaferez, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada yararlı bulunmamıştır (Miller ve ark. 1992). Total lenfoid irradyasyonu bazı hastalarda yararlı olmuştur, ancak uzun dönem yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır. İntravenöz immünglobulin (2 g/kg) kontrollü serilerde ümit verici bulunmuştur (Cherin ve ark. 1991). DM için yapılmış ilk çift-kör çalışmada, intravenöz immünglobulin hem kas gücünü iyileştirmede hem de tekrarlanan kas biyopsileri ile gösterilen altta yatan immünopatolojinin düzelmesinde etkili bulunmuştur. PM'de tamamlanmış kontrollü çalışma yoktur, ancak hastaların %50'sinde intravenöz immünglobulin etkili gibi görünmektedir.

Gelecekteki İmmünoterapiler

Antijen-spesifik tedaviler şu an olmasa da bazı tedavi yaklaşımları ile araştırılmaktadır: FK506, rapami-

sin, CAMPATH, CD28/CTLA-4 bunlardan bir kaçını oluşturmaktadır (Gold ve ark. 2003).

Prognoz

Hastalık büyük ölçüde iyileştirilse de hastaların üçte birinde hafiften şiddetliye kadar değişen oranda yeti yitimi (disability) söz konusudur. İleri yaş ve kanser ile birliktelik kötü prognoza işaret eder. Pulmoner fibrozis, özefagial disfonksiyona bağlı sık aspirasyon pnömonisi ve DM'de kalsinozis artmış morbiditeye neden olur (Sultan ve ark. 2002). Yapılan bir çalışmada bu olgularda 5 yıllık hayat süresi %95, 10 yıllık hayat süresi %84 olarak bulunmuştur (Marie ve ark. 2001).

c. İnklüzyon Body Miyoziti (İBM)

Sporadik İBM, 50 yaş sonrası görülen en yaygın rastlanan edinilmiş miyopatidir (Oldfors, Lindberg 1999, Sivakumar, Dalakas 1997). İlk klinikopatolojik İBM tanımlaması 1967'de yapılmıştır. İlk yakınma yavaş progresif ekstremitelerdeki güçsüzlük olup üst ve alt ekstremitelerde proksimal ve distal asimetrik güçsüzlük ile karakterizedir. Olguların %20'sinde güçsüzlük distal kas gruplarında daha belirgindir. Güçsüzlük ve atrofi özellikle kuadriseps, uzun parmak fleksörleri ve ayak bileği ekstensörlerinde gözlenir ve genellikle deltoid, pektoralis, el interosseal ve yüz kasları korunur (Oldfors, Lindberg 1999). Kas atrofisi ve güçsüzlüğü orantılıdır. Hastalığın progresyonu ile tendon refleksleri özellikle patella refleksi azalır. Disfaji olguların %30'unda görülür. Polinöropati genellikle subklinik, duyuşal sinirler motor sinirlerden daha çok etkilenir, sural sinirde myelinize aksonlarda kayıp saptanır. Sistemik tutulum nâdirdir. Hastalık 5-10 yıllık bir süreçte yavaş progressif olarak seyreder. Klinik bulgular 60 yaş sonrasında başlamışsa progresyon hızlıdır.

Sistemik hastalıklar ve habaset ile belirgin bir ilişki yoktur. Ancak prostat CA, monoklonal gamopati, akustik nöroma ve menenjioma ile birliktelik gösteren IBM'li olgular bildirilmiştir (Sontheimer 2002). Serum CK değeri normalden 2-5 kat kadar artmış bir oranda değişkenlik gösterebilir. EMG'de miyopatik değişiklikler, uzun süreli potansiyeller izlenir. Sinir iletim çalışmasında 60 yaş üstü bazı olgularda sural sinir aksiyon potansiyeli alınmayabilir. İBM tanısı histolojik olarak rimmed vakuoller ve tübülofilamentöz inklüzyonlar ve enflamatuar miyopati bulgularının varlığının gösterilmesi ile konulur (Griggs ve ark. 1995). Histokimyasal inceleme en iyi Kongo kırmızısı boyası ile değerlendirilir: 15-18 nm filamanlar, β-amiloid, desmin, ubikuitin, transglutaminaz 1 ve 2 proteinleri sap-

tanır. Diğer patolojik bulgular anormâl α -amiloid akümülyasyonları ve bunun prekürsör proteinleri, hiperfosforile tau, γ -1-antikimotripsin, apolipoprotein E ve prion proteinidir. COX-kas lifi ve %50 oranında multipl mDNA delesyonları şeklinde mitokondriyal bozukluk eşlik edebilir. Kas lifi hipertrofisi PM'e göre daha sıktır. Morfolojik olarak bâzi kas liflerinde (X-lifleri) $\alpha\beta$ -kristalleri akümülyasyonu ve birçok lifin yüzeyinde MHC-I ekspresyonu görülür.

Baryumlu grafide, krikofaringeal disfonksiyon ve kas MRC'sinde gastrekneumusun medial başında yağ infiltrasyonu saptanabilir. Sporadik İBM'de %20 oranında M-proteini (daha çok IgG: $\lambda > \kappa$) pozitif olabilir. DR β 1, DR β 3 ve DQ β 1HLA tiplerinden de bahsedilmektedir. OD geçişli varyantta sporadik İBM'deki benzer klinik özellikler görülür fakat HLA'larla ilişkisi gösterilememiştir.

Tedavide IV IG veya immünoabsorbsiyon yöntemi ile uygulanan afereze kısmi yanıt bildirilmiştir. Başlarda İBM primer enflamatuvar hastalık gibi tanımlanmış ve tedavi edilmiştir, ancak anormâl sellüler proteinlerin akümülyasyonu ve hastalık semptomlarının birçok immünoterapiye yanıtızsız olması İBM'nin kasın dejeneratif hastalığı olduğu ihtimâlini artırmıştır (Felica, North 2001).

III. RIPPLING KAS SENDROMU

Rippling Kas sendromu (RKS), perküsyon veya kası germe sonrası kasta intermittant dalgalanma veya yuvarlanma şeklinde dalga hareketleri ile karakterize bir hastalıktır. RKS kalıtsal veya sporadik olarak ortaya çıkabilir. Genetik heterojenite göstermekle kalıtsal form otozomal dominant ve resesif olarak kalıtlıdır (Vernino ve Lennon 2002, Ricker ve ark. 1989). Otozomal dominant kalıtılan RKS'u RKS 1 ve RKS 2 olmak üzere iki ana gruba ayırılır. RKS-1'de gen defekti kromozom 1q41 üzerinde olup RKS-2'de ise kromozom 3p25 üzerindeki kaveolin-3 proteinindeki mutasyon ile ilişkilidir (Stephan ve ark. 1994). Kromozom 3p25'deki mutasyonlar daha çok otozomal dominant kalıtlı olmakla birlikte otozomal resesif geçişli de olabilir.

Sporadik olgular, otoimmün etiyolojiyi akla getiren Miyastenia Gravis (MG) ve timoma ile birliktelik gösterebilir (Ansevin, Agamanolis 1996, Vernino ve ark. 1999). Isaacs' sendromu, kramp-fasikülasyon sendromu ve RKS farklı antiteler olarak ele alınsa da bu üç hastalık arasında belirgin klinik olarak iç içe geçme söz konusudur. Nöromiyotoni ile ortak patofizyolojiye sâhip olan kramp-fasikülasyon sendromu ve edinilmiş RKS otoimmün hastalıklardır (Vernino ve ark. 1999). Sporadik formda yakınmalar 30-55 yaşları

arasında başlar. Yakınmalar kas krampları, ağrı ve sertlik şeklinde başlayabilir ve kranial, proksimal ve distal kaslar etkilenir. Bacaklar kollardan daha çok etkilenir. Bâzi hastalarda boyunda sertlik görülür. Disfaji, dizartri gibi bulber bulgular olaya eşlik edebilir. Duyu muayenesi ve derin tendon refleksleri normaldir. Yakınmalar egzersizle bâzen soğukla kötüleşir. Kastaki dalgalanma kasın gerilmesi ile uyarılır ve kas lifi aksiyon potansiyelinden 10 kez daha yavaş kas lifinin eni doğrultusunda laterale doğru 5-20 saniye hareket eder (0.6 M/s). Kontraksiyon yine kas perküsyonu ile uyarılır ve perküsyonun şiddeti arttıkça amplitüd artar, habitüasyon olmaz ve bu tablo olguların hepsinde gözlenir. Hareket hızlı başlangıçlıdır, 30 saniye kadar sürebilir, %30 olguda ağrılıdır, jeneralize veya izole kaslarda görülebilir, klinik olarak miyotoni veya miyodeme benzer. Jeneralize veya baldırlarda hipertrofi görülebilir (Ricker ve ark. 1989, Stephan ve ark. 1994).

EMG'de kas aktivitesi elektriksel olarak sessizdir, artmış giriş aktivitesi olabilir. Serum CK genellikle 10 katına kadar yükselmiş olabileceği gibi bâzen de normaldir. Kas patolojisinde kas lifi çapı değişkendir. Lenfosit ağırlıklı enflamasyon görülebilir. Kesin tanı iskelet kasına karşı oluşan otoantikorların gösterilmesi ile konulur. Ayırıcı tanıda malnutrisyon, kaşeksi ve hipotiroidi mutlaka ekarte edilmelidir.

Nöromusküler hiperekstibiliteli 77 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada olguların 5'inde RKS saptanmıştır. Bu 5 olgunun 4'ünde MG saptanmış olup, bir olguda timoma tesbit edilmiştir. Buna karşın, olguların birinde voltaj kapılı potasyum kanalına karşı antikor, birinde ise gangliyonik AChR antikor pozitif bulunurken, diğer olgularda otoantikor saptanmamıştır (Vernino ve Lennon 2002).

Tedavide prednizolon veya azaotioprin gibi immünosüpresif ilaçlar 2 ilâ 4 ay süre ile kullanılabilir. Piridostigmin yakınmalarda artışa neden olur (Ricker ve ark. 1989, Stephan ve ark. 1994).

IV. MORVAN SENDROMU

Morvan sendromu (MS), nöromiyotoni (istirahât halindeki kasların istemsiz fibriler kontraksiyonu), otonom ve MSS disfonksiyonu yanı sıra endokrinopatilerin eşlik ettiği nâdir görülen bir hastalıktır. Klinik bulgular nöromiyotoni, kramplar, güçsüzlük, kaşıntı, hiperhidroz, polinöropati ve limbik ensefalit gibi MSS disfonksiyonu ile prezente olur. Limbik ensefalitli olgularda uykusuzluk, hallüsinasyon, hâfıza kaybı, oriyantasyon bozukluğu ve nöbetler gözlenebilir. Ensefalopati spontan olarak veya immünosüpresif tedavi ile

düzelebilir. Bâzı olgularda olay otoimmün zeminde gelişir. Miyastenia gravis gibi otoimmün hastalıklar görülebilir ve bu olgularda timoma görülme oranı yüksektir.

Serumda potasyum kanalları, N tipi kalsiyum kanalları-titin ve asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen otoantikorlar saptanabilir. Bu antikorlar hippokampusun dentat girusunun moleküler tabakasına bağlanır. Tedavide aferez ve immünosupresif ilaçlar kullanılır (Lee ve ark. 1998).

V. SKLEROMİKSÖDEMA

Lichen miksödema (LM), papüler musinozis ve skleromiksödema tanımları literatürde gelişigüzelce ve birbirinin eşanlamlısı olarak kullanılır. LM ciltte yoğun kalınlaşma ve sertleşmeye neden olan jeneralize plâkları oluşturmak üzere birleşen birçok liken papülünün formasyonu ile karakterize bir kutanöz mik-södematöz tablodur. Cinsiyet ayrımı gözetmeksizin genellikle 30-50 yaşlarındaki yetişkinleri etkiler. Kardiyovasküler anormâllikler %10 olguda görülür. Miyopatik veya nörolojik tutulumla bağlı yoğun kas güçsüzlüğü ve yorgunluk görülebilir (Prasad ve ark. 2004).

Skleromiksödema'da sıklıkla el, önkol, yüz, boyun, gövdenin üst kısmında ve kalçalarda lokalize, jeneralize likenoid papüller, 2-3 mm ebadında sert, balmumu gibi kapalı boşluklu papüllerden oluşan simetrik erüpsiyon ve ciltte kalınlaşmalar görülür. Bu hastalık genellikle progresif olsa da bâzen remisyon görülebilir.

Hastalığa âit ilk sınıflama 1953'de yapılmıştır (Rongioletti ve Rebora 2001). Montgomery ve Underwood bu hastalığı daha sonra skleromiksödema olarak tanımlanan jeneralize likenoid erüpsiyon, ayrı papüler form, lokalize veya jeneralize likenoid plâk formu ve ürtikeryal plâk form olmak üzere 4 grupta sınıflamıştır.

Skleromiksödema Tanı Kriterleri:

- Jeneralize papüler ve sklerodermoid erüpsiyon;
- Musin depozisyonu, fibroblast proliferasyonu ve fibrozis;
- Monoklonal gamopati ve
- Tiroid hastalığının olmamasıdır.

Bu hastalık paraprotein, sıklıkla da IgG lambda ile ilişkilidir ancak biklonal IgG ve IgA paraproteinemi veya poliklonal hipergamaglobulinemi de bildirilmiştir (Ayala ve ark. 1984). Paraproteinemi ile olan ilişki %83.2 oranındadır. Kemik iliğinde hafif plazmasitoz bulunabilse de skleromiksödemalı olguların %10'un-

da multipl myeloma gözlenir. Gammopatiler dışında diğer birliktelik gösteren hematolojik malignansiler, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, Waldenstrom makroglobulinemisi ve lösemidir. (Dirneen ve Dicken 1995).

MSS, kas, eklemler, özefagus, göz, kalb, böbrek, larinks ve akciğerlere âit bulgular saptanabilir. Olguların %15'inde periferik nöropati kutanöz bulgulara eşlik edebilir, periferik nöropati tanımı takiben ortaya çıkabilir veya öncesinde görülebilir. Hafiften şiddetliye kadar değişen kas güçsüzlüğü hastaların %27'sinde görülür ve bâzen kas enzimlerinde hafif yükselme ve enflamatuar elektromyografik bulgular saptanır. Histolojide nonspesifik vakuoler miyopati ile hafif kas lifi nekrozu ve interstisyel enflamatuar infiltrat saptanır veya bunlardan hiç biri saptanmaz. Musin depozisyonu sâdece 2 olguda tespit edilmiştir. Cilt lezyonlarında yoğun musin bulunur. Musinöz infiltrat üst dermisde bulunur ve fibroblastlarda ve kollejen de artışı vardır. Üst dermisdeki kollejen demetleri irregüler olarak dizilmiştir (Prasad ve ark. 2004).

Skleromiksödema için önerilen farklı tedavi yaklaşımları teropötik etkinlikteki yetersizlik veya ciddi komplikasyonlar nedeniyle hâlen tatmin edici değildir. Bunlar prednizon, siklosporin, melfalan, isotretinoin, intravenöz immünglobulin, talidomid, homolog kemik iliği transplantasyonu ve ekstrakorporal fotokemoterapidir (Prasad ve ark. 2004). İntravenöz immünglobulin tedavide etkili bulunmuştur (Kulczycki ve ark. 2003). Ototolog kök hücre nakli ve talidomid tedavisinin de yararlı olduğu olgular bildirilmiştir (Sansbury ve ark. 2004).

VI. AMİLOİD MİYOPATİ

Amiloid, bir sınıf beta kıvrımlarından oluşan protein örtülü, fibriler ultrastrüktürlü, kompleks, çözünmez maddedir. Birçok klinik ve biyokimyasal farklı formda amiloid bulunur; immünglobulin hafif zinciri ile ilişkili amiloid (primer veya AL tip), romatoid artrit gibi enfeksiyöz veya enflamatuar hastalıklarla ilişkili amiloid (AA tip) ve familial amiloid. Birçok hasta da primer veya AL amiloidoz bulunur ve yaklaşık yarısında immünglobulin hafif zincir amiloid kaynağı olarak plazma hücre diskrazisi veya multipl miyelom vardır.

İskelet kasında amiloid depolanması nâdir olarak görülür (Prayson 1998). Bildirilmiş birçok amiloid miyopati olgusunun sistemik amiloidoz veya multipl myelomla ilişkili olduğu bildirilmiş olsa da nâdiren familial formlara da rastlanmaktadır (Chapin ve ark. 2005). Kas güçsüzlüğü sistemik amiloidozun mevcut

tek semptomu olabilir. Kronik hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan sekonder formda ise genellikle kas sisteminde amiloid depolanma görülmez. Amiloid miyopatide kas lifi hasarı için ileri sürülen mekanizmalar iske-mi, sarkolemmada bozulma, amiloide sekonder kas liflerinden besin ve artık ürünlerin diffüzyonunda bozulma ve kas lifi boyunca elektriksel iletide bozulma olarak sıralanabilir. Amiloid miyopati tanısında klinik ipuçları makroglossi, iskelet kas hipertrofisidir ancak bazı hastalarda belirgin proksimal kas atrofi bulunabilir (Gertz ve Kyle 1996). Bu tanısal ipuçlarının prevalansı bilinmemektedir. Boyun fleksörleri, omuz ve kalça kaslarında güçsüzlük sıktır. Bazı olgularda paraspinal kaslarda güçsüzlük ve atrofi bulunur. Diafram kasının tutulumu solunum yetmezliği ve kalb kaslarının tutulumu ise kalb yetmezliğine neden olabilir. Tipik olgularda amiloid miyopati, PM, DM, bazı musküler distrofiler, endokrin ve metabolik miyopatilerle fenotipik benzerlik gösterebilir (Smestad 2004).

Kanda kas enzim düzeyleri yüksek bulunabilir. Nâdir rastlanan bir hastalık olan amiloid miyopatide tanı kas biyopsisiyle dahi gözden kaçabilir. Elektrodagnostik çalışmalar genellikle kas membran instabilitesi ile uyumlu miyopati bulgusu gösterir. Amiloid miyopatide elektrofizyolojik bulgular sık olan kronik enflamatuar miyopatilerle benzerlik gösterir (Rubin ve Hermann 1999). Histolojik olarak amiloidin dağılımı interstisyel, perimisyel, perivasküler ve endomisyaldir (Sansbury ve ark. 2004). Chapin ve arkadaşlarının yaptığı derlemede 30 olguda elektron mikroskopisinde tipik olarak endomisyum, perimisyum veya kan damarları çevresinde dallanmayan 9-20 nm filaman depozitleri tesbit edilmiştir. Nâdiren kas lifi içinde amiloid filamanları gözlenmiştir (Chapin ve ark. 2005).

Kyle ve arkadaşları 236 amiloidozlu olgunun 22'sinde lokalize amiloidoz bulmuştur (Kyle ve Geipp 1983). Lokalize formda amiloidozun tek bir organı tuttuğu gözlenmiştir. Nodüler veya tümöral amiloidoz yâhut amiloidoma olarak tanımlanan tablo ise iskelet kası dışında solunum yolu, genitoüriner sistem, cilt, kemik, lenf nodları, dalak, salgı bezleri, göğüs, mide ve beyin dâhil birçok anatomik bölgede tanımlanmıştır (Krishnan ve ark. 1993). Spuler ve arkadaşları, 1968-1997 yılları arasında tanımlanan sistemik amiloidoza eşlik eden 43 amiloid miyopati olguyu incelemiş ve bu olguların 32'sinde (%74) AL amiloidoz saptamışlardır. Bu olguların 22'sinde (%46) hafif zincir λ tipi, 12'sinde (%28) κ tipi olup 9 (%21) olguya multipl miyeloma tanısı konulmuştur (Spuler ve ark. 1998, Jo-ung ve ark. 2005).

Chapin ve arkadaşları İngilizce literatürü tarıyarak yaptıkları derlemede 48 erkek ve 31 kadında kas güçsüzlüğü ve iskelet kasında amiloid depozitleri saptamıştır (Chapin ve ark. 2005). Amiloid miyopatinin prognozu genellikle kötüdür. Semptomların başlamasından sonra ölüme kadar geçen ortalama süre 21.7 aydır (2 hafta-68.4 ay). Bâzen 5 yıldan daha uzun olabilir. Bazı olgularda plazmaferez, kortikosteroid, siklofosamid ve melphalan'ın tek başına veya kombine şekilde kullanımı ile olumlu yanıtlar alındığı bildirilmiştir. Semptomlarda 30 ay boyunca hiç progresyon olmaması, idrardan hafif zincir eradikasyonu, konjestif kalb yetmezliğinde gerileme ve 13 yıl sonra yaşama devamlılık tedaviye yanıtın pozitif göstergeleridir (Chapin ve ark. 2005).

VII. NEKROTİZAN MİYOPATİ

Emslie-Smith ve Engel 1991'de DM, PM ve IBM'e ek bir idiyopatik enflamatuar miyopati daha tanımlamışlardır (Emslie-Smith, Engel 1991). Bu yazarlar 3 nondiyabetik hastada piposapı (pipetsem) kapillerler, kompleman membran atak kompleksinin (MAC) mikrovasküler depozisyonu ve minimal sellüler infiltrasyonla giden nekrotizan miyopati tablosu tanımlamıştır. Bir hastada kapiller kayıp ve MAC depozisyonu kanserle ilişkili DM'i hatırlatsa da, hastalarda kutanöz değişiklik veya DM'nin tipik kas biyopsisi bulguları saptanmamıştır. Olguların ikisinde anjiyografi ile gösterilen serebral vaskülitte sekonder multipl serebral enfarkt da gelişmiştir.

Miyopati kritik hastalığı olanların bir kısmında kas liflerinde vakuolizasyon ve fagositozla giden belirgin kas nekrozu gelişebilir. Bu hastalarda CK genellikle yükselir. Hastalık şiddetli vakalarda belirgin rbdomyolizise bile ilerleyebilir. Bu tip miyopatinin akut şiddetli astımı olan hastalarda da geliştiği görülmüştür ve NMBA ve steroidlerin birlikte veya yüksek doz nöromusküler bloke edici ajanların tek başına kullanımı ile de ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu miyopati sepsisteki hastalarda pek görülmez (Khilnani ve Bansal 2004).

HMG-CoA redüktaz inhibitör miyopatisinin etiyo-lojisi bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar deneysel verilere dayanarak HMG-CoA redüktaz blokajının edinilmiş mitokondriyal miyopatiyi yansıtan ubikuinon düzeylerinde düşme ve respiratuar zincir disfonksiyonu ile sonuçlanabileceğini speküle etmişlerdir (Walravens ve ark. 1989).

Habaset ile İlişkili Nekrotik Miyopati: Daha çok 40 yaşından sonra yaşla birlikte artış gösterir. Kuvvetsizlik proksimal ve simetrik. Klinik gidiş hızlı olup

2-3 ayda disabilitiye neden olan güçsüzlük gelişir. Hayat süresi altta yatan karsinomun tedavisi ile ilişkilidir. Hastalığın birlikte görüldüğü karsinomlar akciğer, gastrointestinal sistem, prostat, meme kanserleridir. Olgularda ayrıntılı fizik, jinekolojik ve rektal muayene yapılmalıdır. Göğüs ve abdominal BT değerlendirilir. Serum CK normâlin 8-10 katı artmıştır. Kas histolojisinde küçük veya geniş foküslü kas lifi nekrozu görülür. Endomisyumda makrofajlar tarafından fagositoz, az miktarda fokal T hücre infiltratları, kas liflerinde C5b-9 kompleman depozisyonu bulunur. Bağ dokusunda alkalin fosfat pozitifdir. Tedavide kortikosteroidler kullanılır. Neoplazm kontrol altına alınırsa miyopati iyileşir.

VIII. PİPOSAPI KAPİLLERLE BİRLİKTE OLAN NEKROTİZAN MİYOPATİ

Egzersiz sonrası ortaya çıkan subakut veya epizodik proksimal kas gruplarında hâkim güçsüzlük ile karakterizedir. Klinik bulgular 5.-7. dekadlarda başlar. Egzersizle endüklenen miyalji ilk yakınmadan genellikle 12-48 saat sonra başlar. Bulgulara DM'dekine benzer döküntü eşlik edebilir. Bazı olgularda vaskülitte sekonder multipl serebral enfarktler, mesane-transizyonel hücreli karsinomu gibi neoplazi, miyokardit, bağ dokusu hastalığı gibi sistemik hastalıklar eşlik edebilir. CK düzeyi normâlin 15-50 katı artmış olabilir. Kasın histopatolojik incelemesinde kas liflerinde nekroz, rejenerasyon, kapillerlerde piposapi görünümü (genişleme, kalınlaşmış duvarlar: amorf PAS [+] materyal depozitleri) saptanır. Enflamasyon minimal olup kapiller sayısı genellikle normâl olmakla birlikte, fokal olarak azalmıştır. Tedavide kortikosteroidler kullanılır (Authier ve ark. 1996).

IX. TİP II KAS LİFİ ATROFİSİ (KAŞEKTİK MİYOPATİ)

Güçsüzlük simetrik olup proksimal kas gruplarında belirgindir. Atrofi güçsüzlükten daha belirgindir. Olgular kilolarının %15'inden fazlasını kaybetmişlerdir. Hastalık erişkinlerde yaşlanma, paraneoplastik süreç ve sistemik hastalıklarla, çocuklarda ise konjenital hipotoni ve miyastenia gravis ile ilişkilidir. Kasın histopatolojik incelemesinde tip II kas liflerinde atrofi (pH 9.4'de siyah) yanı sıra, tip I liflerin tip II'lerden daha geniş olduğu (pH 9.4'de açık renklidir) görülür. Tip IIB liflerinde atrofi (pH 4.6'da orta derecede boyanma), kas liflerinde enlemesine uzama erken görülen değişikliklerdir. Kilo kaybına bağlı kaşektik atrofide kas lifleri angüler olup, konjenital tipte küçük lifler poligonal veya yuvarlaktr. (Rudricki, Dalmau 2000).

X. ANTİ-DEKORİN (BJ) MİYOPATİ

Elli yaşından sonra genellikle 7. dekadda görülür. Güçsüzlük proksimal ve simetriktr. CK hafifçe artmıştır (yaklaşık 1000 kat). Klinik gidiş yavaş olup progresiften orta derecede özürlülüğe kadar değişebilir. Kanser olarak Waldenstrom makroglobulinemi ile ilişkilidir. EMG'de miyopatik ünit değişiklikleri gözlenir, spontan aktivite ya var ya da yoktur. Histopatolojik incelemede, kas lifi boyutunda farklılık, endomisyal fibrozis, geniş ve irregüler şekilli miyonükleus, endomisyal IgM depozisyonu saptanır. (Rothenberg 1998).

KAYNAKLAR

- Anderson HJ, Churchill-Davidson HC, Richardson AT (1953) Bronchial neoplasm with myasthenia; prolonged apnoea after administration of succinylcholine. *Lancet*; 265: 1291-1293.
- Ansevin C, Agamanolis D (1996) Rippling muscles and myasthenia gravis with rippling muscles. *Arch Neurol*; 53: 197-199.
- Authier FJ, Kondo H, Ghnassia RT, Revuz J, Gherardi RK (1996) Necrotizing myopathy with pipetsem capillaries and minimal cellular infiltration: A case associated with cutaneous signs of dermatomyositis. *Neurology*; 46: 1448-1451.
- Ayala F, Balato N, Ceparano S, Castello G (1984) Immunochemical characterization of the abnormal paraprotein in a case of scleromyxedema. *Clin Exp Dermatol*; 9: 351-357.
- Barkhaus PE, Nandedkar SD, Sanders DB (1990) Quantitative EMG in inflammatory myopathy. *Muscle Nerve*; 13: 247-253.
- Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G (2001) Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. *Ann Intern Med*; 134: 1087-1095.
- Callen JP. Dermatomyositis (2000) *Lancet*; 355: 53-57.
- Carpenter S, Karpati G, Rothman S, Walters G (1976) The childhood type of dermatomyositis. *Neurology*; 26: 952-962.
- Chapin JE, Kornfeld M, Haris A (2005) Amyloid myopathy: characteristic features of a still underdiagnosed disease. *Muscle Nerve*; 31: 266-272.
- Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB (2001) Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology*; 56: 94-96.
- Cherin P, Herson S, Wechsler B, Piette JC, Bletty O, Coutellier A, et al (1991) Efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in chronic refractory polymyositis and dermatomyositis: an open study with 20 adult patients. *Am J Med*; 91: 162-168.
- Confalonieri P, Bernasconi P, Megna P, Galbiati S, Cornelio F, Mantegazza R (2000) Increased expression of beta-chemokines in muscle of patients with inflammatory myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol*; 59: 164-169.
- Dalakas MC (1991) Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Eng J Med*; 325:1487-1498.
- Dalakas MC (1994) How to diagnose and treat the inflammatory myopathies. *Semin Neurol*; 92: 365-369.
- Dalakas MC (1995) Immunopathogenesis of inflammatory myopathies. *Ann Neurol*; 37 (suppl 1): S74-86.
- Dalakas MC (1997) Diseases of muscle and the neuromuscular

- junction. *Sci Am*; 11: 1-14.
- Dalakas MC (1998) Molecular immunology and genetics of inflammatory muscle diseases. *Arch Neurol*; 55: 1509-1512.
- Dalakas MC (2001) The molecular and cellular pathology of inflammatory muscle diseases. *Curr Opin Pharmacol*; 1: 300-306.
- Dalakas MC (2002) Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin N Am*; 28: 779-798.
- Dalakas MC, Hohlfeld R (2003) Polymyositis and dermatomyositis. *The Lancet*; 362: 971-982.
- De Bleecker JL, De Paepe B, Vanwalleghem IE, Schroder JM (2002) Differential expression of chemokines in inflammatory myopathies. *Neurology*; 58: 1779-1785.
- Dirneen AM, Dicken CH (1995) Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol*; 33: 37-43.
- Emslie-Smith AM, Engel AG (1990) Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol*; 27: 343-356.
- Emslie-Smith AM, Engel AG (1991) Necrotizing myopathy with perivascular capillaries, microvascular deposition of the complement membrane attack complex (MAC), and minimal cellular infiltration. *Neurology*; 41: 936-939.
- Felicia KJ, North WA (2001) Inclusion body myositis in Connecticut. *Medicine*; 80: 320-327.
- Fung WK, Chan HL, Lam WM (1998) Amyopathic dermatomyositis in Hong Kong: association with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Dermatol*; 37: 659-663.
- Gertz MA, Kyle RA (1996) Myopathy in primary systemic amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 60: 655-660.
- Gold R, Dalakas MC, Toyka KV (2003) Immunotherapy in autoimmune neuromuscular disorders. *Lancet Neurology*; 2: 22-32.
- Goyal S, Nousari HC (1999) Paraneoplastic amyopathic dermatomyositis associated with breast cancer recurrence. *J Am Acad Dermatol*; 41: 874-875.
- Grau JM, Herrero C, Casademont J, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A (1994) Cyclosporine A as first choice for dermatomyositis. *J Rheumatol*; 21: 381-382.
- Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, Rowland LP (1995) Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol*; 38: 705-713.
- Heckmatt J, Hasson N, Saunders C, Thompson N, Peters AM, Cambridge G, et al (1989) Cyclosporin in juvenile dermatomyositis. *Lancet*; 1: 1063-1066.
- Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airo A, Evans SR, Felson DT (2001) Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *The Lancet*; 357: 96-100.
- Hilton-Jones D (2001) Inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol*; 14: 591-596.
- Hoffman WH, Helman SW, Sekul E, Carroll JE, Vega RA (2003) Lambert-Eaton Myasthenic syndrome in a child with an autoimmune phenotype. *Am J Med Genet A*; 119: 77-80.
- Joung CI, Kang TY, Park YW, Lee WS, Lee YY, Park MH, et al (2005) Muscular amyloidoma presenting as inguinal masses in multiple myeloma. *Scand J Rheumatol*; 34: 152-154.
- Khilnani GC, Bansal R (2004) Neuromuscular Weakness in critically III. *JAPI*; 52: 131-136.
- Kieseier BC, Schneider C, Clements JM, Gearing AJ, Gold R, Toyka KV, Hartung HP (2001) Expression of specific matrix metalloproteinases in inflammatory myopathies. *Brain*; 124: 341-351.
- Kissel JT, Halterman RK, Rammohan KW, Mendell JR (1991) The relationship of complement-mediated microvasculopathy to the histologic features and clinical duration of disease in dermatomyositis. *Arch Neurol*; 48: 26-30.
- Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW (1986) Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med*; 314: 329-334.
- Krishnan J, Chu WS, Elrod JP, Frizzera G (1993) Tumoral presentation of amyloidosis (amyloidomas) in soft tissues. A report of 14 cases. *Am J Clin Pathol*; 100: 135-144.
- Kulczycki A, Nelson M, Eisen A, Heffernan M (2003) Scleromyxedema: treatment of cutaneous and systemic manifestations with high-dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol*; 149: 1276-1281.
- Kyle RA, Gepp PR. Amyloidosis (AL) (1983) Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc*; 58: 665-683.
- Lambert EH (1996) Defects of neuromuscular transmission in syndromes other than myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*; 135: 367-384.
- Lang B, Newsom-Davis J, Wray A, Vincent A, Murray N (1981) Autoimmune aetiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. *Lancet*; 2: 224-226.
- Lee EK, Maselli RA, Ellis WG, Agius MA (1998) Morvan's fibrillary chorea: a paraneoplastic manifestation of thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 65: 857-862.
- Lundberg I, Brengman JM, Engel AG (1995) Analysis of cytokine expression in muscle in inflammatory myopathies, Duchenne dystrophy and non-weak controls. *J Neuroimmunol*; 63: 9-16.
- Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B, Courtois H (2001) Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol*; 28: 2230-2237.
- Mastaglia FL, Philips BA (2002) Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin N Am*; 28: 723-741.
- Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R, et al (1992) A randomized double-blind controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in patients with polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med*; 326: 1380-1384.
- Motomura M (1999) The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a study of 110 Japanese cases. *Rinsho Shinkeigaku*; 39: 1237-1239.
- Oddis CV (2002) Idiopathic inflammatory myopathy: management and prognosis. *Rheum Dis Clin N Am*; 28: 979-1001.
- Oldfors A, Lindberg C (1999) Inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol*; 12: 527-533.
- Otero C, Illa I, Dalakas MC (1992) Is there dermatomyositis (DM) without myositis? *Neurology*; 42: 388.
- Peng J-C, Sheen T-S, Hsu M-M (1995) Nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis. Analysis of 12 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 121: 1298-1301.
- Plotz PH, Dalakas M, Leff RL, Love LA, Miller FW, Cronin ME (1989) Current concepts in the idiopathic inflammatory

- myopathies: polymyositis, dermatomyositis and related disorders. *Ann Intern Med*; 11: 143-57.
- Prasad PVS, Joseph JM, Kaviarasan PK, Viswanathan (2004) Scleromyxedema with subclinical myositis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*; 70: 36-38.
- Prayson RA (1998) Amyloid myopathy: clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol*; 29: 463-8.
- Ricker K, Moxley R, Rohkamm R (1989) Rippling muscle disease. *Arch Neurol*; 46: 405-8.
- Rongioletti F, Rebora A (2001) Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol*; 44: 273-281.
- Rothenberg ME (1998) Eosinophilia. *N Engl J Med*; 338: 1592-1600.
- Rubin DI, Hermann RC (1999) Electrophysiologic findings in amyloid myopathy. *Muscle Nerve*; 22: 355-359.
- Rudricki SA, Dalmau J (2000) Paraneoplastic syndromes of spinal cord, nerve, and muscle. *Muscle Nerve*; 23: 1800-1818.
- Sansbury JC, Cocuroccia B, Jorizzo JL, Gubinelli E, Gisondi P, Girolomoni G (2004) Treatment of recalcitrant scleromyxedema with thalidomide in 3 patients. *J Am Acad Dermatol*; 51: 126-131.
- Sckul EA, Dalakas MC (1993) Inclusion body myositis: new concepts. *Semin Neurol*; 13: 256-263.
- Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E (1992) Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis: a population-based study. *N Engl J Med*; 326: 363-367.
- Sivakumar K, Dalakas MC (1997) Inclusion body myositis and myopathies. *Curr Opin Neurol*; 10: 413-420.
- Smestad C, Monstad P, Lindboe CF, Mygland A (2004) Amyloid myopathy presenting with distal atrophic weakness. *Muscle Nerve*; 29: 605-609.
- Sontheimer RD (2002) Dermatomyositis: an overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. *Dermatol Clin*; 20: 387-408.
- Spuler S, Emslie-Smith A, Engel AG (1998) Amyloid myopathy: an underdiagnosed entity. *Ann Neurol*; 43: 719-728.
- Stephan D, Buist N, Chittenden A, Ricker K, Zhou J, Hoffman E (1994) A rippling muscle disease gene is localized to 1q41: evidence for multiple genes. *Neurology*; 44: 1915-1920.
- Sultan SM, Ioannou Y, Moss K, Isenberg DA (2002) Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatology*; 41: 22-26.
- Uncini A, Lange DJ, Lovelace RE, Solomon M, Hays AP (1990) Long-duration polyphasic motor unit potentials in myopathies: a quantitative study with pathological correlation. *Muscle Nerve*; 13: 263-267.
- Vernino S, Auger RG, Emslie-Smith AM, Harper CM, Lennon VA (1999) Myasthenia, thymoma, presynaptic antibodies, and a continuum of neuromuscular hyperexcitability. *Neurology*; 53: 1233-1239.
- Vernino S, Lennon VA (2002) Ion channel and striational antibodies define a continuum of autoimmune neuromuscular hyperexcitability. *Muscle & Nerve*; 26: 702-707.
- Walravens PA, Grene C, Frerman FE (2005) Lovastatin, isoprenes, and myopathy (letter). *Lancet*; 2: 1097-1098.
- Wirtz PW, Lang B, Graus F, van den Maagdenberg AM, Saiz A, de Koning Gans PA, et al (2005) P/Q-type calcium channel antibodies, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and survival in small cell lung cancer. *J Neuroimmunol*; 164: 161-165.
- Wirtz PW, Nijhuis MG, Sotodeh M, Willems LN, Brahim JJ, Putter H, et al (2003) The epidemiology of myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and their associated tumours in the northern part of the province of South Holland. *J Neurol*; 250: 698-701.
- Zambelis T, Foutsitzi A, Giannakopoulou A, Pouloupoulou K, Karandreas N (2004) Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Clinical and electrophysiological findings in seven cases. *Electromyogr Clin Neurophysiol*; 44: 289-292.